

УДК 618.19-006.6:616-076.5

Т.И. Ельчанинова, С.Г. Ситало

## ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГУ "Днепропетровская медицинская академия  
МЗО Украины" ФПО кафедра педиатрии,  
семейной медицины и клинической лабораторной  
диагностики

Рак молочной железы занимает третье место по распространённости и составляет пятую часть всех форм рака. Уровень заболеваемости за последние 60–70 лет во всех странах (членах ВОЗ) повышается и её рост составляет 1–2% в год. Наиболее высокая заболеваемость регистрируется в США и в странах Западной Европы, наименьшая — в Азии. Большинство авторов отмечают, что летальность в странах Европы имеет тенденцию медленного, но постоянного роста [5–9].

Рак молочной железы редко выявляется у женщин в возрасте от 25 до 30 лет. Выраженный прирост отмечается в возрасте старше 40 лет, что является предметом беспокойства женщин среднего возраста. По данным ВОЗ, рак молочной железы — главная причина смерти женщин в возрасте 40–55 лет [1, 10, 11].

В Украине за последние десятилетия эта патология занимает первое место в структуре онкологических заболеваний у женщин. Абсолютное число новых случаев заболевания превышает 14 тыс. случаев в год, а погибает около 8 тыс., то есть ежегодно уходит из жизни одна женщина. Следует отметить, что онкологическая заболеваемость женщин трудоспособного возраста опередила сердечно-сосудистую патологию. К сожалению, позднее выявление до сих пор остаётся высоким, в городах она оставляет 10%, а в сельской местности этот показатель ещё выше. В настоящее время, около 14% пациенток погибают в течение года после постановки диагноза вследствие запущенности заболевания.

Рак молочной железы развивается из эпителия протоков довольно медленно, на протяжении 6–8 лет. Патогенез связан с изменением генома клетки под воздействием внешних причин и

гормонов женского организма. Главными гормональными факторами патогенеза и прогрессии рака считают стероидные гормоны — эстрогены, прогестины и андрогены (как субстраты для образования эстрогенов). Они влияют на пролиферацию отдельных видов клеток молочной железы не только непосредственно, но и пара- и аутокринными путями через фактор роста. Существует тесная позитивная связь между присутствием стероидных рецепторов в тканях железы и гистологическими и клеточными особенностями опухолей. Канцерогенез рассматривается как многоступенчатый процесс постепенного накопления изменений (которые могут быть и наследственными) в генах регулирующих клеточный цикл в процессе апоптоза. Это приводит к дисбалансу между пролиферацией и гибелью клеток и, в конечном счёте, к развитию опухолей [6].

Размножение нормальных клеток и канцерогенез тесно связаны. Генетические повреждения, которые могут возникнуть в результате деления клеток, способны полностью трансформировать фенотип клетки, превращая её из нормальной в злокачественную. Точно установлены основные группы факторов риска развития рака молочной железы. Прежде всего следует учитывать семейный анамнез. Наследственная склонность к развитию этой патологии составляет 0,5% в женской популяции. Фактором риска является также ожирение, чрезмерное образование в жировой ткани эстрогенов (образуются из андрогенных стероидов, которые секретируют яичники и кора надпочечников). Большое значение имеет нарушение менструальной, репродуктивной функций, курение. Определённое значение имеют влияние ионизирующей радиации, чрезмерное употребление алкоголя, загрязнение окружающей среды хлорогеническими веществами, например ДДТ и ксеноэстрогенами, а также фитоэстрогенами [3, 4, 6].

Для успешного лечения рака молочной железы важно своевременное выявление данной патологии. Методами диагностики являются: физикальное обследование, маммография, дуктография, термография, ультразвуковое исследование, определение маркеров опухолевого роста, а также цитологическое исследование

материала, полученного из патологического участка молочной железы. Этот метод предусматривает изучение морфологических признаков отдельных клеток и взаиморасположение их в тканевых группах. Комплекс цитологических признаков, отражающих функциональную перестройку ткани, позволяет осуществить диагностику доброкачественных процессов и злокачественных новообразований в молочной железе [2, 12–14].

Целью наших исследований явилось изучение цитоморфологических признаков пунктатов молочной железы полученных у женщин различных возрастных групп с клиническими симптомами опухолевого процесса.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследован и проанализирован пункционный материал новообразований у 190 женщин в возрасте от 20 до 93 лет. Цитологические препараты окрашивали по методу Паппенгейма. Весь послеоперационный материал верифицирован гистологическим методом в соответствие с Международной гистологической классификацией.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение обследованных женщин по возрасту было следующим: в возрасте 20–30 лет — 5 больных; 31–40 лет — 7; 41–50 лет — 22; 51–60 лет — 52; 61–70 лет — 44; 71–80 лет — 52; 81–90 лет — 7; старше 90 лет — 1 больная.

Из представленных данных видно, что наибольшее количество опухолей выявлено в возрастной группе от 51 до 80 лет, наименьшее — в группе от 20 до 30 лет.

Цитологическое исследование позволило разделить всех обследованных на три группы. Первую — составили 7 больных, у которых цитологически не были выявлены злокачественные клетки.

Во вторую группу вошли пациентки, цитограмма которых позволила предположить наличие злокачественного процесса (11 человек); и в цитограммах третьей группы (172) были выявлены злокачественные клетки.

У пяти женщин первой группы в цитограмме обнаружены разрозненные клетки мелких и средних размеров, а также обширные структуры, чаще шаровидной формы. Ядра клеток округлые или овальные, с ровным контуром, одинаковые

по величине. Хроматин равномерный, окрашен одинаково; в отдельных ядрах выявлялись мелкие нуклеолы. Среди этих клеток выявлялись ядра, лишённые цитоплазмы и единичные элементы соединительной ткани — фиброциты и фибробласты. Гистологическое исследование подтвердило наличие фиброаденомы.

У одной пациентки в цитологических препаратах выявлялись структуры из эпителиальных клеток больших размеров в виде пластов, групп или клочков с признаками пролиферативного процесса, а также фрагменты стромы с заключёнными в них клетками веретеновидной формы, типа фиброцитов, без выраженных признаков атипии. Гистологически диагностирована доброкачественная листовидная опухоль.

У одной больной в цитограмме обнаружено небольшое количество “пенистых” клеток, а также элементы выстилки кисты. Последние располагались как в пластах, так и одиночно. Клетки эти средних и крупных размеров с обильной базофильной цитоплазмой и признаками клазмозитоза. В отдельных клетках просматривалась зернистость розового цвета. Ядра небольшие округлые, с ровным контуром, с равномерным хроматином, лежат эксцентрично или в центре; встречаются двоядерные клетки; иногда в ядрах видны мелкие нуклеолы. В данном случае диагностирована киста молочной железы, что подтвердилось и при гистологическом исследовании (рис. 1, 2).

У больных второй группы цитологическое исследование позволило предположить наличие злокачественного процесса. В цитограмме выявлялись клетки разных размеров и формы, располагающиеся изолированно, группами, плотными клочками или в виде железистоподобных комплексов. Ядра во многих клетках укрупнённые, иногда с неровным контуром и глыбчатым хроматином. В некоторых ядрах определялись гипертрофированные нуклеолы. Цитоплазма базофильная, неомогенная, скудная или выражена умеренно. Среди описанных клеток присутствовали “голые” ядра. Гистологическое исследование в шести случаях диагностировало протоковый рак, в одном — тубулярный, и у четырёх больных наличие злокачественной опухоли было исключено.

Третью группу составили 172 женщины, у которых при цитологическом исследовании обнаружены клетки с отчётливыми признаками злокачественности.



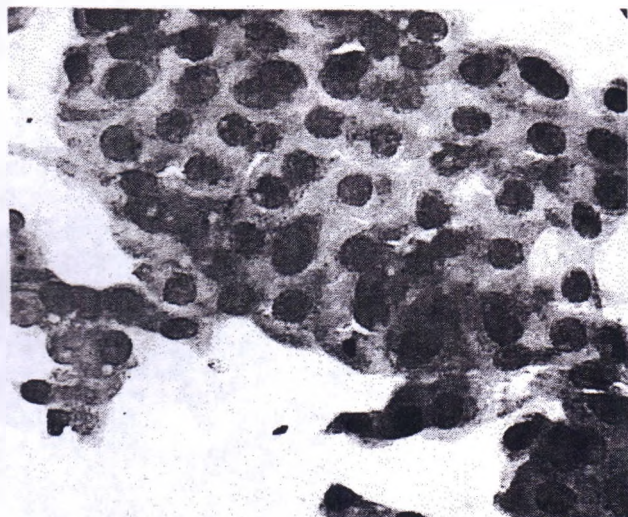


Рис. 1. Киста молочной железы.  $\times 1000$

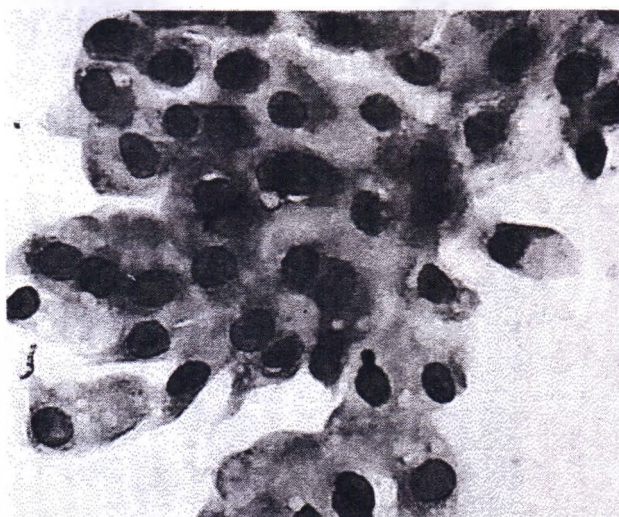


Рис. 2. Киста молочной железы.  $\times 1000$

Среди критериев злокачественного процесса выделяют следующие:

• **общие:**

- компактность в группах, беспорядочное расположение;
- разные размеры и форма клеток;
- формирование симпластов;
- нечёткость границ клеток;
- формирование определенных структур (розетки, трубочки, луковички);
- полиморфизм, анаплазия клеток.

• **ядро:**

- увеличение размера; разная степень увеличения;
- полиморфизм ядер;
- неровные контуры ядерной мембраны;
- хроматин грубый, неравномерный;
- гиперхромия, полихромазия;
- атипичное расположение ядер;
- фигуры митоза как типичного, так и патологического.

• **ядрышко:**

- увеличение размера;
- увеличение количества (не всегда);
- неправильная форма;
- интенсивная окраска.

• **цитоплазма:**

- ядерно-цитоплазматическое соотношение смещено в пользу ядра;
- неравномерная окраска, вакуолизация.

Гистологическое исследование материала этой группы больных выявило: инвазивный протоковый рак — 151 случай, тубулярный рак — 12, медуллярный — 3 и слизистый — 6 случаев.

**Инвазивный протоковый рак** (рис. 3, 4) в цитологических препаратах характеризовался расположением клеток в плотных и рыхлых комплексах, или лежащих разрозненно. Клетки крупных и средних размеров. Ядра укрупнённые, неправильной формы с неровным контуром. Ядерный хроматин глыбчатый, неравномерный, гиперхромный. В части ядер обнаруживаются отчётливые гипертрофированные ядрышки. Цитоплазма скудная, в виде узкого базофильного ободка или сливается с фоном препарата. Степень злокачественности цитологически определить довольно сложно.

В случаях обнаружения **тубулярного рака** (рис. 5) обнаруживались клетки кубической формы, большого размера располагающиеся в виде плотных структур, напоминающие ацинарные. Разрозненные клетки встречались редко. Ядерный атипизм выражен нерезко. Хроматин относительно равномерный, несколько гиперхромный. В некоторых ядрах просматривались единичные мелкие нуклеолы. Базофильная цитоплазма выражена нечётко.

**Медуллярный рак** (рис. 6) представлен следующими цитологическими признаками: отмечается “монотонность” клеточных элементов и их изолированное расположение. Клетки не образуют каких-либо структур. Резко выражен клеточный и ядерный полиморфизм. В одних случаях преобладают округлые, в других — полиморфные клетки. При крупных полиморфных элементах паренхимы в цитограммах выявляется много лимфоцитов, полибластов и единичных плазматических клеток.



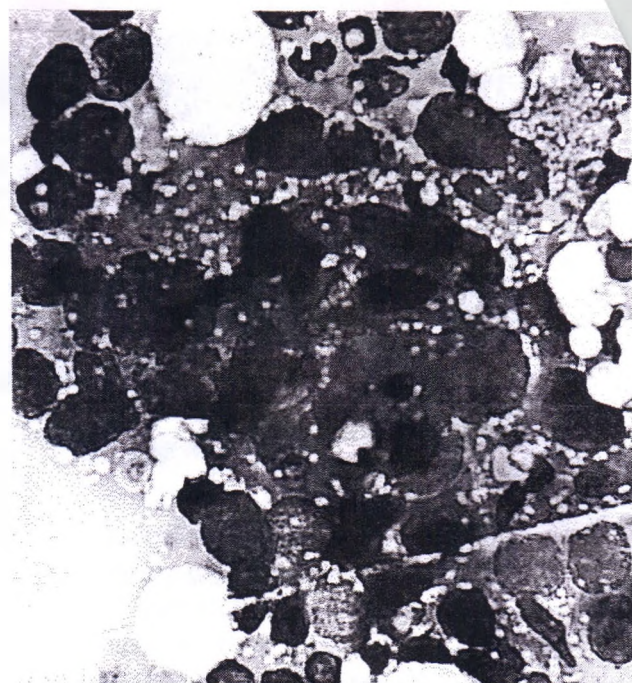
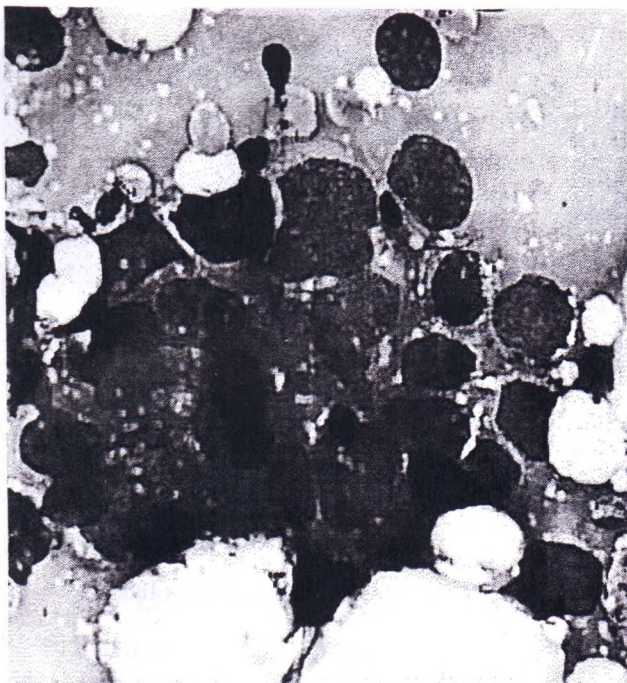


Рис. 3, 4. Протоковый рак молочной железы.  $\times 1000$

Цитологическая картина **папиллярного рака** напоминает внутрипротоковую папиллому. Но отличием её является то, что основная масса опухолевых клеток полиморфна, расположена в сосочковых структурах. Встречаются разрозненные клетки с атипичными ядрами и сохранённой цитоплазмой. Характерен более “грязный” фон препарата за счёт разрушенных клеток и детрита; выражен клеточный и ядерный полиморфизм. Хроматин грубый, неравномерный, гиперхромный. Всё это и затрудняет морфологическую дифференциальную диагностику между

внутрипротоковой папилломой и папиллярным раком.

**Слизистый рак** характеризуется наличием перстневидных клеток и внеклеточным содержанием слизи в виде “озёр”. Клетки средних размеров располагаются небольшими группами, содержат большие вакуоли за счёт внутриклеточной слизи. Ядра лежат эксцентрично, имеют серповидную, бобовидную или овальную форму и неровный зазубренный контур; хроматин комковатый, гиперхромный. Гипертрофированные ядрышки обнаруживаются редко. Фон препара-

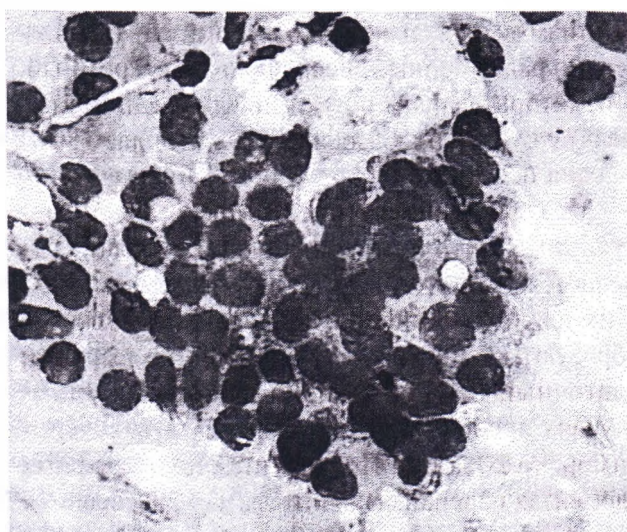


Рис. 5. Тубулярный рак молочной железы.  $\times 1000$

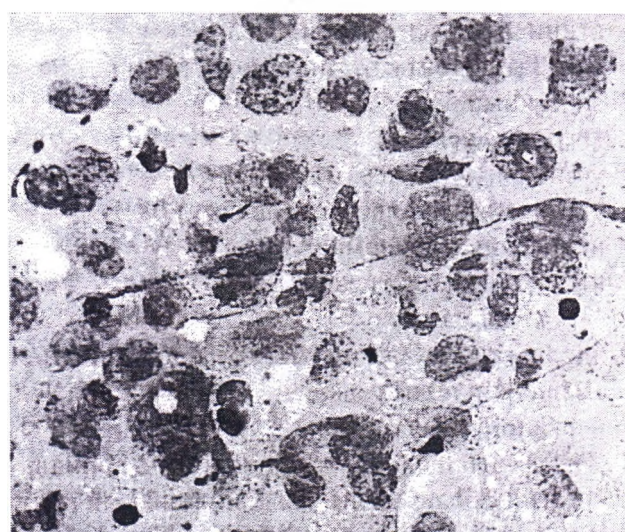


Рис. 6. Медулярный рак молочной железы.  $\times 1000$



та представлен слизеподобными необильными массами, в которых нередко встречаются тяжи из фиброцитов.

Таким образом, анализ полученных данных подтверждает ценность дооперационного цитологического исследования пунктирного материала в диагностике рака молочной железы. В клинической онкологической практике, не располагая данными микроскопического исследования, невозможно установить точный и ранний диагноз опухоли, назначить соответствующее лечение, определить оптимальные границы объема и степени радикальности операции, учесть течение и прогноз болезни. Цитологический метод в отличие от гистологического не ограничивает частоту, срок взятия материала для исследования и позволяет выявить ранние признаки клеточной атипии; позволяет получить ценные наблюдения за динамикой клеточных признаков при доброкачественных процессах и злокачественных опухолях молочной железы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Болгова Л.С. Самообследование как важный метод ранней диагностики заболеваний грудной железы // *Здоровье Украины*. — 2011. — № 5. — С. 17.
2. Диагностический алгоритм цитологического исследования фиброаденом и рака молочной железы / Т.Н. Туганова, Л.С. Болгова, М.Г. Махортова, О.И. Алексеевко // *Онкология*. — 2007. — № 9 (4). — С. 315–320.
3. Дрижак В.І. Гормони і рак молочної залози. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. — 173 с.
4. Зотов А.С., Белик Е.О. Мастопатия и рак молочной железы. — МЕДпресс-информ, 2005. — 112 с.
5. Маммология: национальное руководство / под ред. Харченко В.П., Рожковой Н.И. — М.: ГЭОТАР-Медия, 2009. — С. 328.
6. Онкология / под ред. академика НАН Украины В.Ф. Чехуна. — К.: Здоров'я України, 2010. — С. 768.
7. Онкомаммология / под ред. Хайленко В.А., Комова Д.В. — МЕДпресс-информ, 2015. — 328 с.
8. Пак Д.Д., Рассказова Е.А., Ермощенкова М.В. Рак молочной железы. — Х.: Триада, 2010. — 162 с.
9. Первичные опухоли молочной железы / под ред. Летягина В.П. — М.: Миклош, 2004. — 332 с.

10. Практическая маммология / под ред. Давыдова М.И. и Летягина В.П. — 2007. — 272 с.
11. Семиглазов В.В., Топузов Э.Э. Рак молочной железы. — МЕДпресс-информ, 2009. — 176 с.
12. Цитологический метод в диагностике и определении важнейших факторов прогноза при раке молочной железы. Пособие для врачей / Моск. науч.-исслед. онкол. ин-т им. П.А. Герцена / Н.Н. Волченко и др. — М., 2009. — 35 с.
13. Цитологическая диагностика опухолей и предопухолевых процессов / под ред. А.С. Петровой. — М.: Медицина, 1985. — С. 178–225.
14. Шабалова И.П., Джангирова Т.В., Волченко Н.Н. Цитологический атлас: диагностика заболеваний молочной железы. — М.; Тверь: Триада, 2005. — 119 с.

## ЦИТОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Т.І. Єльчанінова, С.Г. Сітало

В роботі представлено результати вивчення цитологічних ознак пунктатів молочної залози у жінок різних вікових груп з клінічними симптомами пухлинного процесу. Більшу захворюваність виявили у віці від 51 до 80 р., найменшу — у 20–30 р. Описано цитограми при доброякісних процесах (фіброаденома, листовидна пухлина, кіста) та різних варіантах злоякісних пухлин (протоковий рак, тубулярний, медулярний, слизовий). Подано загальні та приватні критерії злоякісності: формування характерних груп клітин, клітинний і ядерний поліморфізм, збільшення розмірів ядер та числа ядерцес, наявність мітозів як типових, так і патологічних.

## CYTOLOGICAL DIAGNOSIS OF BREAST CANCER GLANDS

T.I. Yelchaninova, S.G. Sitalo  
DZ "Dnipropetrovsk Medical Academy  
of the Ministry of Health of Ukraine",  
Faculty of Postgraduate Studies

It was studied cytological signs of punctates of breast cancer in women of different age groups with clinical symptoms of cancer. Most of the incidence found in age from 51 to 80, the lowest — in 20–30 years. Tsytohamy described in benign processes (fibroadenoma, listovydn tumor, cyst) and different variants of malignant tumors (ductal carcinoma, tubular, medullary cancer). Posted criteria of malignancy: the formation of specific groups of cells, cellular and nuclear polymorphism, nuclei increase in size and number of nucleoli, presence of typical mitosis as well as pathological.